



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
Main Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

## **Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis. Ein Update**

Borm, Jan M ; Moser, Stephanie ; Locher, Michael C ; Damerau, Georg ; Stadlinger, Bernd ; Grätz,  
Klaus W ; Jacobsen, Christine

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90031>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Borm, Jan M; Moser, Stephanie; Locher, Michael C; Damerau, Georg; Stadlinger, Bernd; Grätz, Klaus W; Jacobsen, Christine (2013). Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis. Ein Update. Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin, 123(11):985-993.

# Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis

Ein Update

Schlüsselwörter: Bisphosphonate, Osteoporose, Skelettmetastasen, Risikobeurteilung, Prävention

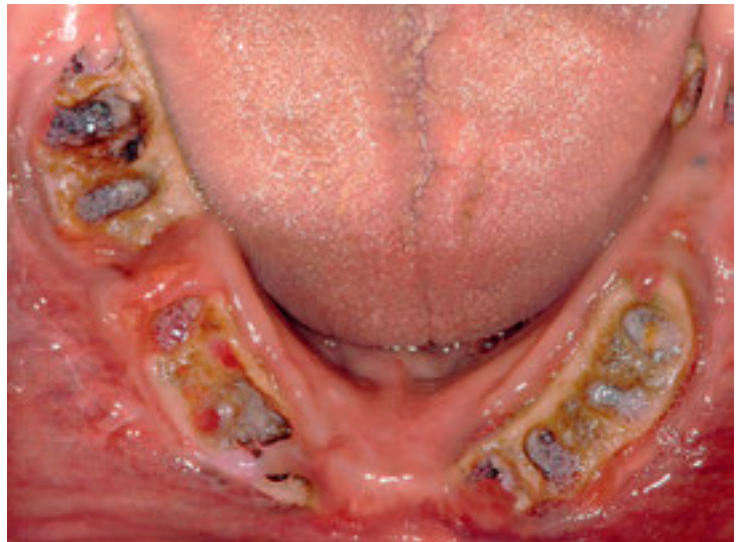
JAN M. BORM<sup>1</sup>  
STEPHANIE MOSER<sup>1</sup>  
MICHAEL LOCHER<sup>1</sup>  
GEORG DAMERAU<sup>1</sup>  
BERND STADLINGER<sup>1</sup>  
KLAUS W. GRÄTZ<sup>2</sup>  
CHRISTINE JACOBSEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Poliklinik für Orale Chirurgie  
Zentrum für Zahnmedizin  
Universität Zürich

<sup>2</sup> Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Gesichtschirurgie  
Zentrum für Zahnmedizin  
Universität Zürich

## Korrespondenzadresse

Dr. med. dent. Jan M. Borm  
Poliklinik für Orale Chirurgie  
Zentrum für Zahnmedizin  
Plattenstrasse 11  
8032 Zürich  
Tel. +41 44 634 32 90  
Fax +41 44 634 43 28  
E-Mail: jan.borm@zzm.uzh.ch



**Zusammenfassung** Die antiresorptive Therapie wird insbesondere bei Patienten mit Osteoporose oder bei Patienten mit tumorinduzierter Hypercalcämie und Skelettmetastasen eingesetzt. In der Folge kann eine Osteopathologie wie die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose (BRONJ) auftreten.

In der Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin 2/2008 (Vol. 118) wurde aus unserer Klinik bereits über die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer berichtet und dem Praktiker Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Prävention in der zahnärztlichen Praxis an die Hand gegeben.

In den letzten acht Jahren haben sich neue Erkenntnisse über eventuelle Ätiologien, Therapieansätze oder die Anwendung weiterer antiresorptiver Therapien ergeben. Ein wich-

tiger Punkt für niedergelassene Kollegen ist z.B. die inzwischen regelmässige intravenöse Bisphosphonatgabe bei Osteoporosepatienten, die in Bezug auf eine Risikoeinordnung dieser Patienten verunsichert. Dieser Artikel soll daher ein Update zu den o.g. Leitlinien geben und dem Privatpraktiker einen aktualisierten Leitfaden zur Risikobeurteilung von Patienten mit antiresorptiver Therapie. In diesem Zusammenhang wird ein Algorithmus zur Risikobeurteilung vorgestellt.

Mit Blick auf die aktuelle Literatur wird auf die Pathogenese, Diagnose, Therapie und Prophylaxe der BRONJ eingegangen sowie auf die Implantatinserktion bei Patienten unter antiresorptiver Therapie. Zur Veranschaulichung präsentieren wir abschliessend zwei Fallbeispiele.

**Bild** oben: Klinisches Bild einer BRONJ: typischer, fester, grau-gelblicher, exponierter Knochen

## Einleitung

Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonat-Therapie (BP-Therapie) wurden erstmals im Jahr 2003 von Robert Marx im Rahmen einer Fallserie beschrieben (MARX 2003). Das Krankheitsbild zeigt nekrotische, meist infizierte Knochenstrukturen im betroffenen Kieferareal mit möglicher Knochenexposition und Retraktion der Gingiva. Im Jahr 2010 wurde ein ähnliches Krankheitsbild dann auch in Assoziation mit einer anderen Gruppe von Medikamenten, den sogenannten RANK-Liganden-Inhibitoren (Denosumab) beschrieben (YAROM ET AL. 2010A).

Eine klinisch erstaunlich ähnliche Erkrankung, die Phosphornekrose des Kiefers, wurde aber bereits im 19. Jahrhundert beobachtet. Zwischen 1838 und 1906 wurde diese Berufserkrankung von Arbeitern in Streichholzfabriken beobachtet, deren Kennzeichen Nekrosen mit Knochenexposition ausschliesslich der Kieferknochen mit Schmerzen, Schwellungen und systemischer Beteiligung waren. Die Mortalität war vor Einführung der systemischen Antibiotikatherapie im Jahre 1942 hoch, nach Einführung diverser Schutzmassnahmen für die betroffenen Arbeiter betrug sie um die 20%. Die Fälle standen in Zusammenhang mit weissem Phosphor als zentralem Bestandteil von «Universal-Zündhölzern». Forensische Belege zeigen, dass bei Patienten mit «Phossy Jaw» gelber Phosphor über natürliche chemische Reaktionen in Aminobisphosphonate umgewandelt wurde. Folglich scheint die Phosphornekrose des 19. Jahrhunderts der heute bekannten bisphosphonatinduzierten Nekrose zu entsprechen (MARX 2008). Die genaue Pathophysiologie der Osteopathologie in Assoziation mit antiresorptiver Therapie, sei es durch Bisphosphonate oder RANK-Liganden-Inhibitoren ist bisher noch nicht abschliessend geklärt (MIGLIORATI ET AL. 2011). Lokale Faktoren, wie z. B. invasive dentale Eingriffe, aber auch dentale Foki scheinen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese zu spielen (JACOBSEN ET AL. 2012A). In den letzten neun Jahren seit der Erstbeschreibung wurden wichtige Erfahrungen und Erkenntnisse mit dieser Erkrankung gemacht, die ein Update vier Jahre nach dem letzten Überblick rechtfertigen (DANNEMANN ET AL. 2008). Ziel dieser Arbeit ist, zahnärztlichen Kollegen in der Praxis einen Überblick über den aktuellen Wissensstand dieser Erkrankung, aber auch einen Leitfaden für den Umgang mit Patienten mit antiresorptiver Therapie in der täglichen Praxis zu geben. Dazu werden eigene Erfahrungen und Daten mit dieser Hochrisikopatientengruppe präsentiert und mit einem ausführlichen Literaturreview vervollständigt.

## Knochenresorptionshemmende Medikamente

Bisphosphonate (BP) wurden ursprünglich für industrielle Zwecke als Korrosionsinhibitoren genutzt; die biologischen Effekte wurden vor ca. 40 Jahren im Schweizerischen Forschungsinstitut in Davos erstmals analysiert und Bisphosphonate hielten dann dank der hohen Affinität zu Knochen einen schnellen Einzug in die Therapie von Erkrankungen mit pathologisch hoher Knochenresorption (RUSSELL 2011). Sie entfalten bei diversen Osteopathien wie Osteoporose und Morbus Paget eine starke antiresorptive Wirkung. Dasselbe gilt für Patienten mit einer Hyperkalzämie im Zusammenhang mit einer malignen Grunderkrankung wie z. B. dem multiplen Myelom oder dem ins Skelett metastasierten Mamma- oder Prostatakarzinom (ALLEN & BURR 2011, GOMEZ ET AL. 2008). Hier bewirken die Tumorzellen der Knochenmetastasen indirekt über eine Freisetzung von Zytokinen eine Stimulierung der Osteoklasten und verursachen damit schlussendlich eine osteolytische Hyperkalzämie. So reduziert z. B. die Behandlung mit Bisphospho-

naten bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und klinisch ersichtlichen Knochenmetastasen das Risiko einer skelettalen Komplikation (z. B. in Form einer Spontanfraktur), die Dauer bis zum Eintritt einer solchen Komplikation sowie allfällige Schmerzen. Die optimale Dauer und das optimale Timing der medikamentösen Therapie für diese Patientinnen ist allerdings noch nicht abschliessend geklärt (WONG ET AL. 2012). Zur Behandlung und Prophylaxe unerwünschter Frakturereignisse im Rahmen der postmenopausalen Osteoporose wurde früher in den meisten Fällen das Bisphosphonat Alendronat in Tablettenform eingesetzt. Wegen der schlechten Verträglichkeit bei enteraler Einnahme wurden auch zur Behandlung der Osteoporose neue Wege gesucht, alternative Applikationsformen kamen hinzu und weitere Wirkstoffe wurden eingesetzt. Ibandronat oder Risedronat werden intravenös verabreicht und seit einiger Zeit wird die Zoledronsäure als einmal jährliche Injektion (Aclasta®, Novartis Pharma Schweiz AG, Bern) eingesetzt. Die früher übliche Risikoprofildefinition über die Form der Bisphosphonatapplikation als «orale» oder «intravenöse» Therapie sollte daher v. a. für den zahnmedizinisch tätigen Praktiker überarbeitet werden.

Die Gruppe der Nekrose verursachenden Medikamente wurde im Jahr 2010 um ein weiteres Medikament mit dem Wirkstoff Denosumab, einem RANK-Liganden-Inhibitor erweitert. Denosumab wurde im Jahre 2010 durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) zur Therapie der Osteoporose (Prolia®, Amgen Switzerland, Zug, Schweiz) und im Jahre 2011 zur Therapie von soliden Tumoren, die in das Skelett metastasieren (XGEVA®, Amgen Switzerland, Zug, Schweiz) zugelassen (DEMPSTER ET AL. 2012). Tabelle I gibt einen Überblick über gebräuchliche Wirkstoffe und Handelsnamen in der antiresorptiven Therapie von Knochenkrankungen.

## Pathogenese der Osteopathologie

Der genaue pathogenetische Pfad zur Entwicklung einer Osteopathologie ist, ähnlich wie im Jahr 2008, noch immer ohne Evidenz. Jedoch wurden einige neue Erkenntnisse gemacht. Die Gruppe der Bisphosphonate scheint den Knochenmetabolismus so weit zu hemmen, dass die Reparaturfunktion für physiologische Mikroschädigungen des Knochens verloren geht. Der Knochen ist sozusagen weniger flexibel in seiner Remodellationsfähigkeit (SCULLY ET AL. 2006) Hoefert et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahre 2010 eine erhebliche Anzahl von Mikrorissen im befallenen Knochen (HOEFERT ET

Tab. I Gebräuchliche Wirkstoffe und Handelsnamen in der antiresorptiven Therapie

Stoffgruppe	Wirkstoff	Handelsnamen
Bisphosphonate	Alendronat	Alendron®, Alendronat®, Fosamax®, Fosavance®
	Clodronat	Bonefos®
	Ibandronat	Bondronat®, Bonviva®, Ibandronat®
	Pamidronat	Aredia®, Pamidronat®
	Risedronat	Actonel®, Risedronat®
	Zoledronat	Aclasta®, Zometa®
RANK-Liganden-Inhibitoren	Denosumab	Prolia®, XGEVA®

AL. 2010). Interessanterweise wurde in den Mikrorissen des Knochens infektiöses Gewebe gefunden. Dies korreliert mit vielen anderen Studien, die eine Besiedelung des betroffenen Knochens mit einem Biofilm beschreiben (HANSEN ET AL. 2007, SEDGHIZADEH ET AL. 2009A, MAWARDI ET AL. 2011). Vor diesem Hintergrund entstand die Vermutung, dass dieses Krankheitsbild eine Osteomyelitis eines metabolisch veränderten Kieferknochens darstellt, jedoch ist dies bisher ohne klare Evidenz und nur indirekt über verschiedene Beobachtungen beschrieben worden. Ein Beispiel ist die Rolle der mikrobiellen Biofilme, die in der Pathogenese der BRONJ eine zentrale Rolle zu spielen scheinen (KUMAR ET AL. 2010, RUGGIERO ET AL. 2009B). Ein weiterer wichtiger Hinweis auf eine infektiöse Genese der Osteopathologie ist die Rolle des lokalen Faktors in der Pathogenese. Im Patientenkollektiv der Autoren wurde bei jedem Patienten ein lokaler Faktor für die Entstehung der Erkrankung gefunden. Es trat keine spontane Nekrose auf (JACOBSEN ET AL. 2012A).

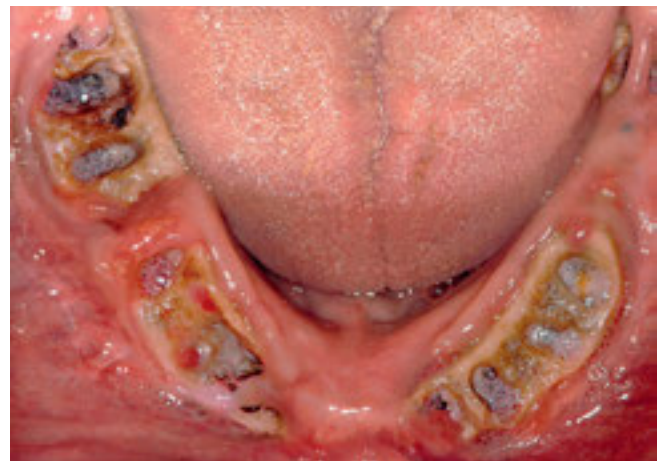
## Definition der BRONJ

Definiert wird die Osteopathologie des Kiefers, assoziiert mit knochenresorptionsinhibierender Therapie, bisher noch in den Richtlinien der American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) als ein Areal exponierten Knochens, länger als acht Wochen bestehend bei gleichzeitig bestehender BP-Medikation und ohne Radiotherapie im betroffenen Bereich (RUGGIERO ET AL. 2009A).

Die Erweiterung der Medikamente, die diese Art der Osteonekrose verursachen können, um den Rank-Liganden-Inhibitor Denosumab, sowie die Tatsache, dass ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Patienten keinen exponierten Knochen zeigt, aber dennoch eine Osteonekrose aufweist, erfordert eine erneute Revision der seit 2009 gültigen und nun teilweise überholten Definition der AAOMS.

## Klinik und Befunde

Wichtige Symptome können vor allem Schmerzen, Foetor ex ore, Zahnlockerungen, Fisteln, Schwellung oder auch eine Sensibilitätsstörung im Bereich des N. alveolaris inferior sein (RUGGIERO ET AL. 2009A). Ein wesentlicher Anteil der Patienten hat jedoch keine Symptome und ein kleiner Anteil präsentiert sich



**Abb. 1** Klinisches Bild einer BRONJ: typischer, fester, grau-gelblicher, exponierter Knochen

mit einem manifesten Logenabszess. Der typische feste, grau-gelbliche, exponierte Knochen ist in der Mehrzahl der Fälle klinisch relativ eindeutig zu diagnostizieren (Abb. 1), jedoch ist dieser nicht pathognomonisch. Ein Infekt des umgebenden Weichgewebes und eine deutlich sichtbare Retraktion der Gingiva sind häufige Begleitbefunde. Interessant und neu ist, dass ein erheblicher Anteil der Patienten, ca. 25% im eigenen Patientengut, eine eindeutige und teils schwere Osteopathologie in Form von persistierenden Schmerzen, Schwellung und teils Fistelungen mit Pusaustritt aufweist, jedoch ohne eine Knochenexposition. Das Durchführen einer dreidimensionalen Bildgebung, spätestens aber der intraoperative Befund bestätigt dann häufig die Vermutung. Unter der intakten Schleimhaut finden sich teils grosse Areale typisch veränderten, teils auch sequestrierten Knochens, ähnlich den Befunden einer sekundär chronischen Osteomyelitis. Der lokale Faktor bei den Patienten ist eher ein dental verursachter intraossärer Infekt (periapikaler oder parodontaler Fokus, aber auch z. B. eine Periimplantitis) als ein invasiver, dentaler Eingriff (JACOBSEN ET AL. 2012A). Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren wie z. B. Yarom et al. im Jahr 2010 beschrieben (YAROM ET AL. 2010B). Die Angaben zur Inzidenz der BRONJ in der Literatur sind sehr unterschiedlich, Tabelle II gibt hier einen beispielhaften Überblick.

**Tab. II** Angaben zur Inzidenz der BRONJ in der Literatur

Referenz	Art der Publikation	Angaben zur Inzidenz
<b>Perorale Gabe</b>		
KHAN A A ET AL., 2009	Systematische Metaanalyse	< 1/100 000 Expositionsjahre
KHAN A A ET AL., 2011	Umfrage unter MKG-Chirurgen in Ontario, Kanada	0,001%
MAVROKOKKI T ET AL., 2007	Fragebögen, Australien	0,01–0,04%
LO J C ET AL., 2010	8572 Patienten-Fragebögen	0,1%
SEDGHIZADEH P P ET AL., 2009B	Retrospekt. Studie bei 208 Pat.	4%
<b>Intravenöse Gabe bei Tumorpatienten</b>		
KHAN A A ET AL., 2011	Umfrage unter MKG-Chirurgen in Ontario, Kanada	0,442%
KHAN A A ET AL., 2009	Systematische Metaanalyse	1%–12% nach 36 Monaten Exposition
WILKINSON G S ET AL., 2007	Fallstudie mit > 40 000 Pat.	5,48% nach 6 Jahren BP-Therapie
BOONYAPAKORN T ET AL., 2008	Prospektive Studie bei 80 Pat.	28% nach durchschnittlich 32 Mon



## Diagnose einer BRONJ

Die Diagnostik der BRONJ hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert (DANNEMANN ET AL. 2008). Die Inspektion der Mundhöhle und der perioralen Region sowie die gezielte Anamnese sind noch immer grundsätzliche Massnahmen und der erste Schritt zur Diagnosesicherung. Ein explizites Nachfragen des Behandlers nach einer Therapie für den Knochen ist von grosser Wichtigkeit, wie eine Studie aus dem Jahr 2008 zeigt. Nur 35% der 1400 befragten Patienten mit Bisphosphonattherapie gaben diese aktiv an (DAO & KRAUT 2008).

Wie bereits im Jahr 2008 beschrieben, ist die Panoramaschichtaufnahme für weitere präventive Massnahmen sinnvoll, jedoch dienen CT, DVT oder auch die Kernspinaufnahme zur Beurteilung der Knochenstruktur und der Ausdehnung der Osteopathologie (MORAG ET AL. 2009, STOCKMANN ET AL. 2010). Eine typische Knochenveränderung ist hier die massive Sklerose des Knochens (METZLER ET AL. 2012). Auch die Knochenbiopsie, vor allem bei Patienten mit maligner Grunderkrankung, und die mikrobiologische Diagnostik sind hilfreiche weitere Massnahmen zur Abklärung eines lokalen Befundes (Metastase oder Herd) (FREI M ET AL. 2010).

Andere, bisher publizierte Instrumente, wie z.B. die Messung der Serumkonzentration des Markers CTX (vernetztes C-Telopeptid vom Kollagen Typ 1) zur Risikobeurteilung, werden kontrovers diskutiert und stellen für die tägliche Praxis keine Alternative dar (LEE & SUZUKI 2010).

## Risikobeurteilung der BRONJ

Zur Risikobeurteilung eines Patienten muss ein individuelles Risikoprofil erstellt werden. Risikofaktoren können in «systemische» und «lokale» Risikofaktoren eingeteilt werden. Zu den systemischen Risikofaktoren gehören die Grunderkrankung des Patienten und andere, die Immunabwehr beeinflussende Faktoren oder Erkrankungen, aber auch medikamentenassoziierte Risikofaktoren (die kumulative Dosis: Dauer und Potenz des knochenresorptionshemmenden Medikaments und andere, das Immunsystem beeinflussende Medikamente).

Zu den lokalen Risikofaktoren gehören dentale Massnahmen, die die lokale Barriere schwächen (z. B. subgingivale Kronenränder, Implantate), lokale Infektionsherde (periapikal, parodontal) und der generelle orale Status (Mundhygiene, Compliance).

Der in Abbildung 2 vorgestellte Algorithmus zur Einteilung der Patienten in eine Risikogruppe beruht auf langjährigen Erfahrungen der Autoren mit Patienten mit BRONJ und der aktuellen Literatur und ist nicht evidenzbasiert, sondern soll lediglich als Anhalt für den Zahnarzt gelten. Generell gilt, dass die lokalen Risikofaktoren ein sehr wichtiger Punkt in der Entstehung der Erkrankung und damit auch der Prophylaxe sind. Diese können nur adäquat von einem zahnärztlich ausgebildeten Spezialisten eingeschätzt werden und nicht vom behandelnden Rheumatologen oder Onkologen.

Eine ähnliche Einteilung der Patienten in Risikogruppen ist in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahre 2012 über die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose zu finden. Hier werden die Patienten, abhängig von der medikamentösen Therapie, in drei Risikoklassen eingeteilt (GRÖTZ ET AL., 2012):

- Ein niedriges Risikoprofil kann für Patienten mit Osteoporose und oraler BP-Therapie angenommen werden. In diese Gruppe fallen nach der derzeitigen Datenlage auch Osteo-

porose-Patienten unter Therapie mit Denosumab (Prolia®). Auch für Patienten mit jährlicher i.v.-Gabe von Zoledronat wird ein geringes Risiko in Bezug auf eine BRONJ angenommen (BLACK ET AL. 2007).

- Ein mittleres Risikoprofil kann für Osteoporose-Patienten mit intravenöser Zoledronsäuretherapie mit 4 mg im Abstand von sechs Monaten angenommen werden (GROETZ ET AL. 2012).
- Ein hohes Risikoprofil besteht bei intravenöser Zoledronsäuregabe bei Tumorpatienten. Ohne eine bisher eindeutige Evidenz werden derzeit Patienten mit maligner Erkrankung und Therapie mit Denosumab (XGEVA®) dieser Gruppe zugeteilt. (GROETZ ET AL. 2012)

Grundsätzlich muss hier angemerkt werden, dass auch diese Einteilung nicht evidenzbasiert ist und die weiteren, oben angegebenen interindividuellen Faktoren, insbesondere die lokalen Risikofaktoren, fehlen.

Die Rolle von genetischen Faktoren im Risiko der Entwicklung einer BRONJ ist derzeit Gegenstand der Forschung und wird ohne bisheriges konkretes Resultat kontrovers diskutiert (KOCH ET AL. 2011).

## Zahnärztliche Massnahmen zur Prophylaxe einer BRONJ

Grundsätzlich sollten diese Massnahmen als Ziel die Vermeidung einer Osteonekrose haben, aber auch die Früherkennung derselben und damit die Möglichkeit einer frühzeitigen Therapie der BRONJ durch Weiterüberweisung an dafür spezialisierte Zentren.

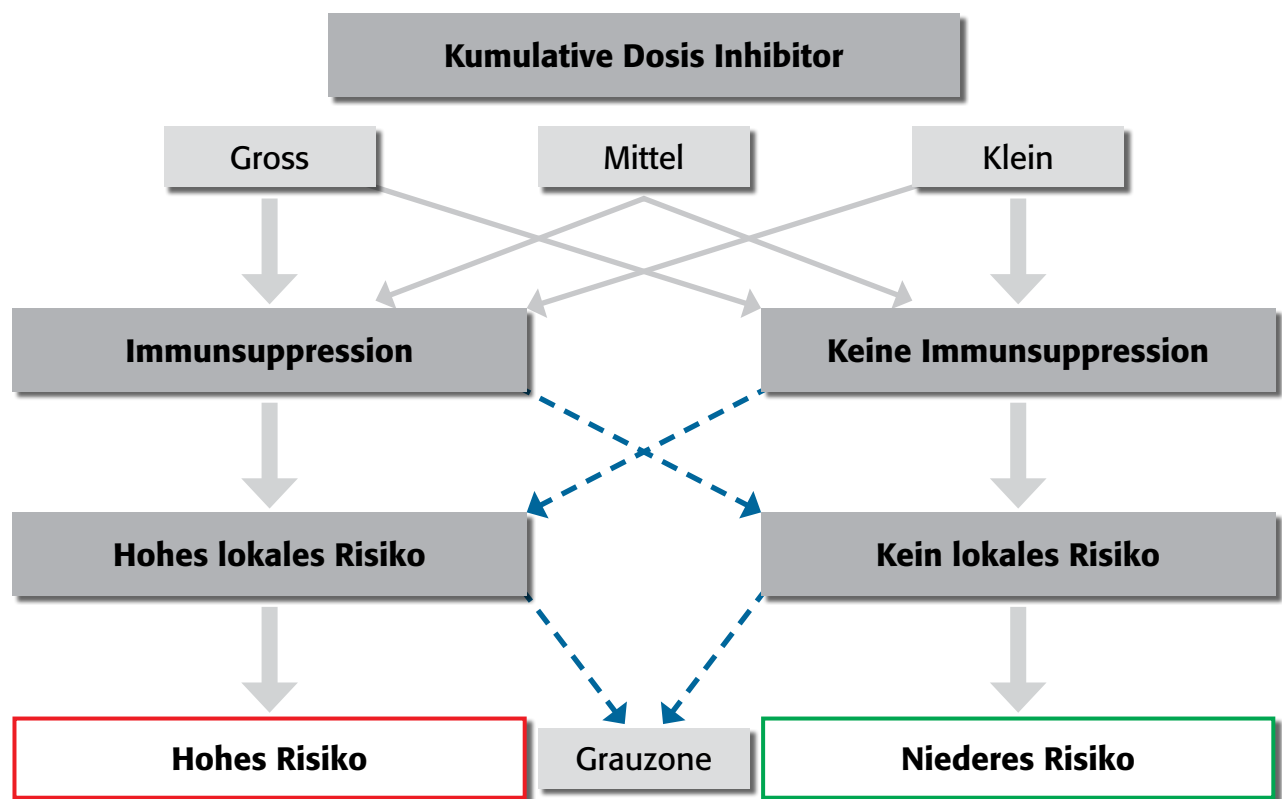
Eine essenzielle Voraussetzung für die Betreuung von Patienten mit antiresorptiver Therapie ist eine gute Kommunikation zwischen dem, die medikamentöse Therapie durchführenden Spezialisten, dem Zahnarzt und dem Patienten selbst. Die folgenden Punkte wurden bereits in diversen Publikationen und Leitlinien beschrieben, sollen aber hier noch einmal zusammengefasst werden.

### Primärprophylaxe vor antiresorptiver Therapie

Vor einer Therapie mit BP oder Denosumab sollte für alle Patienten, wie bereits auch im Jahre 2008 beschrieben, unabhängig vom Risikoprofil eine dentale Sanierung mit der Beseitigung möglicher Keimeintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich erfolgen (RIPAMONTI ET AL. 2009, DANNEMANN ET AL. 2008). Solche wären unter anderem

- Beseitigung von periapikalen oder parodontalen Infekten durch Wurzelkanalbehandlung und regelmässige parodontale Therapie
- Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne
- Therapie von Periimplantitis an erhaltungswürdigen Implantaten
- Beseitigung von Druckstellen
- Beseitigung möglicher prothetischer Infektquellen (z. B. abstehender Kronenrand subgingival)
- Regelmässiges Recall mit Mundhygieneinstruktion und Unterstützung durch dentalhygienische Massnahmen

Ein Abschluss der dentalen Massnahmen mit vollständigem Abheilen der Gingiva vor Beginn der medikamentösen Therapie ist anzustreben. Bisher stehen zum Beweis der Wirkung von prophylaktischen Massnahmen nur wenige grosse Studien zur Verfügung – eine positive Tendenz kann jedoch in der Literatur gefunden werden (FUSCO ET AL. 2009).



#### Kumulative Dosis Knochenresorptionsinhibitor

Hoch	maligne Grunderkrankung Osteoporose	hochpotentes Medikament Therapiedauer insgesamt Therapiedauer intravenös	> 6 Monate regelmässige Therapie (Zometa®, Aredia®, XGEVA®) > 5 Jahre (Bisphosphonate und/oder Prolia®) > 2 Jahre (Ibandronat, Zometa®, Aredia®, NICHT Aclasta®)
Mittel	maligne Grunderkrankung Osteoporose	hochpotentes Medikament Therapiedauer insgesamt Therapiedauer intravenös	< 6 Monate regelmässige Therapie 2–5 Jahre 6 Monate–2 Jahre
Klein	maligne Grunderkrankung Osteoporose	– Therapiedauer insgesamt Therapiedauer intravenös	< 2 Jahre < 6 Monate

#### Immunsuppression

Durch die Grunderkrankung  
Eventuelle Nebenerkrankungen  
Durchgeführte Therapien

#### Lokales Risiko

Mundhygiene  
Manuelle Fähigkeiten des Patienten (Alter, Grunderkrankung)  
Potenzielle Infektherde (subgingivale Kronenränder, posteriore Implantate...)  
Aktive Infektherde (periapikal, parodontal)  
Prothesensitz...

Cave! Die lokale Situation des jeweiligen Patienten kann nur individuell durch den behandelnden Zahnarzt abgeschätzt werden.

Abb. 2 Darstellung eines Algorithmus zur Einteilung von Patienten mit antiresorptiver Therapie in Risikogruppen

### Während und nach antiresorptiver Therapie

Während und nach einer BP-Medikation sollten im Rahmen eines Recalls, wie oben beschrieben, regelmässige zahnärztliche Kontrollen, Dentalhygiene und Mundhygieneinstruktionen die Grundbausteine der Prophylaxe einer BRONJ sein. Ziel ist auch hier eine infektfreie dentale Situation ohne mögliche lokale Risikofaktoren. Es gibt bisher keine evidenzbasierten Daten für den Erfolg einer perioperativen BP-Medikamentenunterbrechung vor invasiven dentalen Eingriffen. Präklinische Daten und pathophysiologische Überlegungen lassen eine intermediäre BP-Therapieunterbrechung jedoch sinnvoll erscheinen. Ob und wie lange eine solche erfolgt, ist mit dem Kollegen, der für die jeweilige Bisphosphonattherapie des individuellen Patienten zuständig ist, abzustimmen (GROETZ ET AL. 2012).

### Patienten mit einem niedrigen Risiko

Die Durchführung von elektiven invasiven Eingriffen (z. B. Extraktion nicht beherdeter Zähne, Wurzelspitzenresektionen, Implantationen) sollte sorgfältig bzgl. des Nutzens und des Risikos abgewogen werden. Invasive dentale Eingriffe am Kieferknochen sollten unter lokalen Massnahmen zur Vermeidung von Infektionen bzw. deren Ausbreitung erfolgen:

- geringe Deperiostierung
- Ausdehnung der Osteotomiefläche so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig
- Glätten scharfer Knochenkanten und vorsichtiges Abtragen bereits nekrotisch oder infiziert aussehenden Knochens durch eine Osteotomie
- gründliche Spülung des OP-Gebiets vor dem Wundverschluss
- primärer, spannungsfreier Wundverschluss

Es können perioperativ keimreduzierende Mundspüllösungen angewandt werden. Eine systemische antiinfektiöse Prophylaxe mit Antibiotika ist bei dieser Gruppe Patienten nicht zwingend notwendig. Bei grossen Eingriffen und einer lokalen Situation mit vorhandenem Infekt kann eine Abschirmung vom Operationstag bis zum Abklingen von klinischen Infektzeichen durchgeführt werden. Jedoch gilt selbstverständlich auch hier, dass eine akute infektiöse Situation vor einem invasiven Eingriff behandelt werden sollte, d. h. es sollte z. B. keine Extraktion «à chaud» durchgeführt werden.

### Patienten mit hohem Risiko

Auf elektive invasive Eingriffe (z. B. Extraktion nicht beherdeter Zähne, Wurzelspitzenresektionen, Implantationen) sollte bei dieser Gruppe Patienten möglichst verzichtet werden. Alle lokalen Infektherde jedoch sollten beseitigt werden. Ist ein chirurgischer Eingriff aufgrund eines lokalen Infektes notwendig, d. h. droht die ossäre Invasion durch orale Keime, so sollte dieser Eingriff mit einer ausreichenden Infektprophylaxe bzw. begleitenden Infekttherapie zur Ermöglichung einer regelrechten Wundheilung erfolgen. Hierzu gehört neben den oben genannten lokalen Massnahmen eine systemische antiinfektiöse Prophylaxe mit einem Antibiotikum bis zum vollständigen Verschluss des Weichgewebes. Eine Studie aus dem Jahre 2008 von Montefusco et al. zeigte einen deutlichen Unterschied in der Prävalenz einer Gruppe Patienten mit multiplem Myelom, die ohne und mit antibiotischer Abschirmung eine dentale Therapie erhielten (MONTEFUSCO ET AL. 2008). Dennoch ist auch diese Studie nur eine retrospektive Auswertung mit beschränkter Evidenz.

Bei Eingriffen, die Patienten in der «Grauzone» (siehe Abb. 2) betreffen, sollte der jeweilige Behandler individuell nach lokaler Situation und geplantem Eingriff abwägen. Grundsätzlich

benötigen diese Patienten keine systemische antiinfektiöse Therapie, jedoch kann diese individuell bei Vorhandensein eines lokalen Infektes gegeben werden.

### Bisphosphonate & enossale Implantate

Das Vermeiden von Implantatinserktionen bei immunsupprimierten Patienten mit maligner Grunderkrankung und hochpotenter BP-Therapie ist grundsätzlich einstimmig akzeptiert (JACOBSEN ET AL. 2012B).

Bei Patienten mit Osteoporose scheint das Risiko einer BRONJ niedrig zu sein bzw. im Bereich der Normalbevölkerung zu liegen. Insgesamt scheint jedoch, korrelierend zu den vorherigen Aussagen über die Pathogenese der BRONJ, nicht die chirurgische Implantatinserktion, sondern das Implantat per se, insbesondere die peri-implantäre «Gefahrenzone» ein kontinuierlicher Risikofaktor bzgl. der Entwicklung einer Osteopathologie zu sein. Im posterioren Kieferbereich besteht z. B. ein erhöhtes Risiko. Es sollte daher ein spezielles Augenmerk auf die Implantatlokalisierung und die manuellen Fähigkeiten und Compliance des Patienten gerichtet werden. Ein engmaschiges und sorgfältiges Recall muss erfolgen (JACOBSEN ET AL. 2012B, BEDOGNI ET AL. 2010).

### Fallbeispiele

Im Folgenden sollen zur Verdeutlichung zwei Patientenfälle aus einem Gesamtkollektiv an Patienten mit antiresorptiver Therapie vorgestellt werden, die unterschiedlichen Risikogruppen angehören und zur dentalen Sanierung bei laufender BP-Therapie in die Klinik und Poliklinik für Orale Chirurgie der Universität Zürich überwiesen wurden.

**Patientin 1:** Eine 68-jährige weibliche Patientin wurde von der behandelnden Privatzahnärztin zur Abklärung und weiteren Therapie des radiologisch ersichtlichen schüsselförmigen Defektes um das dentale Schraubenimplantat in Regio 35 zugewiesen (Abb. 3).

Die Patientin wurde aufgrund einer Osteoporose für insgesamt sechs Jahre mit Fosamax® (Alendronat) 70 mg 1x/Woche p.o. behandelt. Die Therapie wurde zwei Jahre vor der Erstvorstellung beendet. Die Patientin hat somit eine hohe kumulative Dosis, allerdings mit 2-jährigem Drug Holiday, es bestand keine weitere Immunsuppression, aber der Lokalbefund war mit der bereits vorherrschenden Periimplantitis eher schwierig. Die Patientin wurde daher aufgrund des lokalen Befundes der

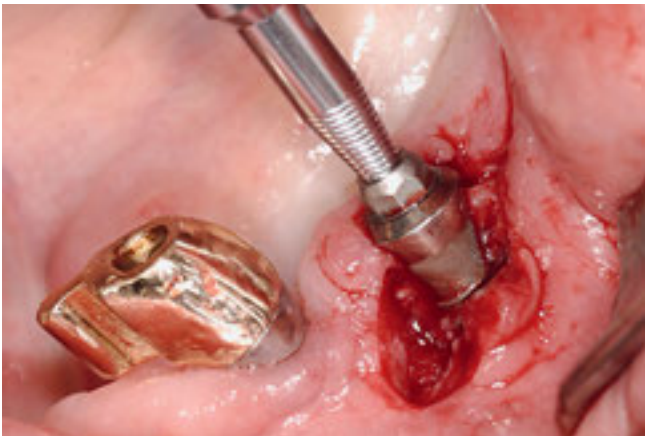


Abb. 3 Patienten aus dem Fallbeispiel 1: Schüsselförmiger Defekt um das Implantat Regio 35 im alio loco angefertigten OPT (Ausschnitt)

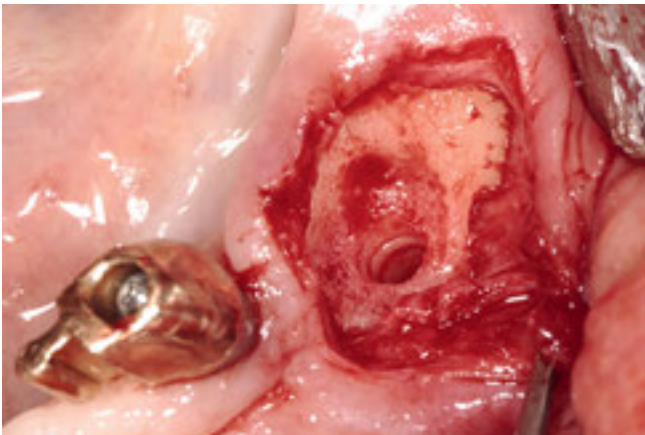
«Grauzone» – aber eher in Richtung hohes Risiko zugeteilt werden. Es erfolgte daher die schonende Explantation (Abb. 4 und 5) mit weichgewebigem Primärverschluss und zusätzlicher peri- und postoperativer prophylaktischer Gabe eines Amoxicillins (750 mg 3-mal täglich für sieben Tage). Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos (Abb. 6 und Abb. 7).

**Patient 2:** Ein 71 Jahre alter männlicher Patient mit einem multiplen Myelom wurde vom Hauszahnarzt zur Beurteilung und Therapie eines periapikalen Infektes nach durchgeführter Aufbereitung des Wurzelkanals und Einbringen einer Einlage mit persistierenden Schmerzen am Zahn 45 überwiesen.

Der Patient wurde neben diversen Chemotherapien seit zwei Jahren regelmässig mit Zoledronsäure 4 mg i.v. alle 4–6 Wochen behandelt. Die letzte Infusion wurde vier Wochen vor der Erstvorstellung verabreicht. Die klinische Untersuchung zeigte bereits einen sichtbaren Infekt in Regio 45, mit umgebender infiziert veränderter Gingiva, aber ohne Vorliegen eines vestibulären Abszesses. Der Patient ist aufgrund des systemischen Befundes (maligne Grunderkrankung mit Immunsuppression) und der Bisphosphonattherapie, aber auch aufgrund des vorliegenden Infektes (siehe Abb. 8) nach dem vorliegenden Algorithmus ein Hochrisikopatient. Es wurde daher mit systemischer antiinfektiöser Begleittherapie (Amoxicillin und Clavulansäure) eine Zahnextraktion mit lokaler Wundrevision,



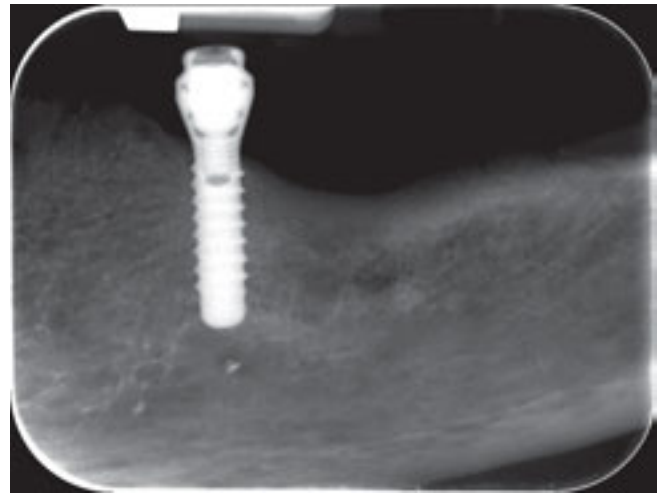
**Abb. 4** (gleiche Patientin wie in Abb. 3) Explantation des Implantates regio 35



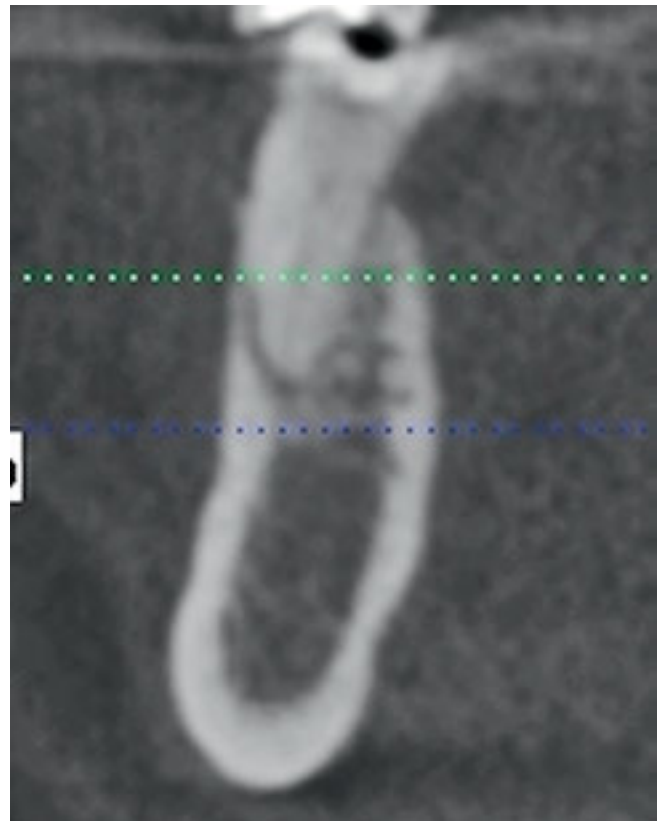
**Abb. 5** (gleiche Patientin wie in Abb. 3 und 4) Operationssitus nach Anfrischung und gründlicher Spülung



**Abb. 6** (gleiche Patientin wie in Abb. 3–5) Reizlose Schleimhautverhältnisse ein Jahr postoperativ



**Abb. 7** (gleiche Patientin wie in Abb. 3–6) Radiologischer Befund ein Jahr postoperativ



**Abb. 8** Fallbericht 2: Coronare Ansicht des Zahnes 45. Der Zahn zeigt eine periapikale Aufhellung bei St. n. Aufbereitung des Wurzelkanals und Einlage



gründlicher Spülung und dichtem Wundverschluss durchgeführt. Die antibiotische Therapie wurde bis zum vollständigen Abheilen der Gingiva für insgesamt zehn Tage weitergeführt. Ein Follow-up ein Jahr nach Extraktion des Zahnes 45 zeigte eine gute Wundheilung ohne jegliche Anzeichen einer Osteopathologie, aber auch klinisch ohne ein wesentliches Knochenremodeling.

## Summary

BORM J M, MOSER S, LOCHER M, DAMERAU G, STADLINGER B, GRÄTZ K W, JACOBSEN C: **An update on risk assessment in patients undergoing osseous, antiresorptive therapy in a dental practice** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 123: 985–993 (2013)

Antiresorptive therapy is prescribed in particular for the treatment of osteoporosis as well as for the treatment of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. As a consequence, osteopathologies such as bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) may occur.

In 2008, our department reported on BRONJ in a paper that provided dental clinicians with information on diagnostics, therapy, and prevention (DANNEMANN ET AL., Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin, Vol. 118, 2/2008).

During the last 8 years, new findings have emerged concerning potential etiologies, modes of therapy, and the use of additional antiresorptive therapies. For example, an important point for colleagues in dental practice is the now common intravenous administration of bisphosphonates in osteoporosis patients, which may lead to uncertainty when assessing risk in these patients. For this reason, this article provides an update of the above mentioned publication and gives dental clinicians an updated guideline concerning risk assessment in patients undergoing antiresorptive therapy. In this context, a risk assessment algorithm is presented.

The pathogenesis, diagnosis, therapy, and prevention of BRONJ and oral implantation in patients receiving antiresorptive therapy are addressed with regard to the current literature. Finally, we present two example cases.

## Referenzen

- ALLEN M R, BURR D B: Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: What we think we know and what we know that we don't know. *Bone* 49: 56–65 (2011)
- BEDOGLI A, BETTINI G, TOTOLA A, SAIA G AND NOCINI P F: Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 68: 1662–1666 (2010)
- BLACK D M, DELMAS P D, EASTELL R, REID I R, BOONEN S, CAULEY J A, COSMAN F, LAKATOS P, LEUNG P C, MAN Z, MAUTALEN C, MESENBRINK P, HU H, CAMINIS J, TONG K, ROSARIO-JANSEN T, KRASNOW J, HUE T F, SELMEYER D, ERIKSEN E F, CUMMINGS S R: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 356: 1809–1822 (2007)
- BOONYAPAKORN T, SCHIRMER I, REICHAERT P A, STURM I, MASSENKEIL G: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral oncology* 44: 857–869 (2008)
- DANNEMANN C, GRÄTZ K W, ZWAHLER R A: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws – a guide to diagnosis, therapy and prevention of BON in dental practice. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 118: 113–123 (2008)
- DAO V, KRAUT R A: Bisphosphonate use and health history questionnaire. *The New York state dental journal* 74: 20–22 (2008)
- DEMPSTER D W, LAMBING C L, KOSTENIUK P J, GRAUER A: Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther* 34: 521–536 (2012)
- FREI M, BORNSTEIN M M, SCHALLER B, REICHAERT P A, WEIMANN R, IIZUKA T: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) combined with jaw metastasis of prostate adenocarcinoma: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 863–867 (2010)
- FUSCO V, BARALDI A, LOIDORIS A, CIUFFREDA L, GALASSI C, GOIA F, SCOLETTA M, BERRONE S, BENECH A, ORTEGA C, BERRUTI A: Jaw osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *J Oral Maxillofac Surg* 67: 1775 (2009)
- GOMEZ FONT R, MARTINEZ GARCIA M L, OLMOS MARTINEZ J M: Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13: E 318–324 (2008)
- GROETZ K A, PIESOLD J U, AL-NAWAS B: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. In: AWMF online. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-0911\\_S3\\_Bisphosphonat-assoziierte\\_Kiefernekrose\\_2012-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf) (2012)
- HANSEN T, KUNKEL M, SPRINGER E, WALTER C, WEBER A, SIEGEL E, KIRKPATRICK C J: Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 451(6): 1009–1017 (2007)
- HOEFERT S, SCHMITZ I, TANNAPFEL A, EUFINGER H: Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Invest* 14(3): 271–284 (2010)
- JACOBSEN C, METZLER P, OBWEGESER J, ZEMANN W, GRÄTZ K: Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years? *Swiss Med Wkly* 142: 0 (2012a)
- JACOBSEN C, METZLER P, ROSSLE M, OBWEGESER J, ZEMANN W, GRÄTZ K W: Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin oral invest* 17(1): 167–175 (2012b)
- KHAN A A, RIOS L P, SANDOR G K, KHAN N, PETERS E, RAHMAN M O, CLOKIE C M, DORE E, DUBOIS S: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *The Journal of rheumatology* 38: 1396–1402 (2011)
- KHAN A A, SANDOR G K, DORE E, MORRISON A D, ALSAHLI M, AMIN F, PETERS E, HANLEY D A, CHAUDRY S R, LENTLE B, DEMPSTER D W, GLO-RIEUX F H, NEVILLE A J, TALWAR R M, CLOKIE C M, MARDINI M A, PAUL T, KHOSLA S, JOSSE R G, SUTHERLAND S, LAM D K, CARMICHAEL R P, BLANAS N, KENDLER D, PETAK S, STE-MARIE L G, BROWN J, EVANS A W, RIOS L, COMPSTON J E: Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of rheumatology* 36: 478–490 (2009)
- KOCH F P, MERKEL C, AL-NAWAS B, SMEETS R, ZIEBART T, WALTER C, WAGNER W: Zoledronate, ibandronate and clodronate enhance osteoblast differentiation in a dose dependent manner – A quantitative in vitro gene expression analysis of Dlx5, Runx2, OCN, MSX1 and MSX2. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 39: 562–569 (2011)
- KUMAR S K, GORUR A, SCHAUDINN C, SHULER C F, COSTERTON J W, SEDGHIZADEH P P: The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Current osteoporosis reports* 8: 40–48 (2010)
- LEE C Y, SUZUKI J B: CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant dentistry* 19: 29–38 (2010)
- LO J C, O'RYAN F S, GORDON N P, YANG J, HUI R L, MARTIN D, HUTCHINSON M, LATHON P V, SANCHEZ G, SILVER P, CHANDRA M, MCCLOSKEY C A, STAFFA J A, WILLY M, SELBY J V, GO A S: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 68: 243–253 (2010)

- MARX R E:** Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 61: 1115–1117 (2003)
- MARX R E:** Uncovering the cause of “phossy jaw” Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 66: 2356–2363 (2008)
- MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B AND GOSS A:** Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65: 415–423 (2007)
- MAWARDI H, GIRO G, KAJIYA M, OHTA K, ALMAZ-ROOA S, ALSHWAIMI E, WOO S-B, NISHIMURA I, KAWAI T:** A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 90: 1339–1345 (2011)
- METZLER P, ZEMANN W, OBWEGESER J, JACOBSEN C:** Bone mineral density measurements performed by cone-beam computed tomography in the bisphosphonate-related osteonecrosis-affected jaw. *Oral Radiology* 2: 101–108 (2012)
- MIGLIORATI C A, EPSTEIN J B, ABT E, BERENSON J R:** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 7: 34–42 (2011)
- MONTEFUSCO V, GAY F, SPINA F, MICELI R, MANIEZZO M, TERESA AMBROSINI M, FARINA L, PIVA S, PALUMBO A, BOCCADORO M, CORRADINI P:** Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49: 2156–2162 (2008)
- MORAG Y, MORAG-HEZRONI M, JAMADAR D A, WARD B B, JACOBSON J A, ZWETCHKENBAUM S R, HELMAN J:** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 29: 1971–1984 (2009)
- RIPAMONTI C I, MANIEZZO M, CAMPA T, FAGNONI E, BRUNELLI C, SAIBENE G, BAREGGI C, ASCANI L, CISLAGHI E:** Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 20: 137–145 (2009)
- RUGGIERO S L, DODSON T B, ASSAEL L A, LANDESBURG R, MARX R E, MEHROTRA B:** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 67: 2–12 (2009a)
- RUGGIERO S L, DODSON T B, ASSAEL L A, LANDESBURG R, MARX R E, MEHROTRA B:** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 2–12 (2009b)
- RUSSELL R G G:** Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone* 49: 2–19 (2011)
- SCULLY C, MADRID C, BAGAN J:** Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant dentistry* 15: 212–218 (2006)
- SEDGHIZADEH P P, KUMAR S K, GORUR A, SCHAUDINN C, SHULER C F, COSTERTON J W:** Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 140: 1259–1265 (2009a)
- SEDGHIZADEH P P, STANLEY K, CALIGIURI M, HOFKES S, LOWRY B, SHULER C F:** Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 140: 61–66 (2009b)
- STOCKMANN P, HINKMANN F M, LELL M M, FENNER M, VAIRAKTARIS E, NEUKAM F W, NKENKE E:** Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical oral investigations* 14: 311–317 (2010)
- WILKINSON G S, KUO Y F, FREEMAN J L, GOODWIN J S:** Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 99: 1016–1024 (2007)
- WONG M H, STOCKLER M R, PAVLAKIS N:** Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003474 (2012)
- YAROM N, ELAD S, MADRID C, MIGLIORATI C A:** Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates – a call to update terminology in light of new data. *Oral Oncol* 46: e1 (2010a)
- YAROM N, FEDELE S, LAZAROVICI T S, ELAD S:** Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 68: 705 (2010b)